

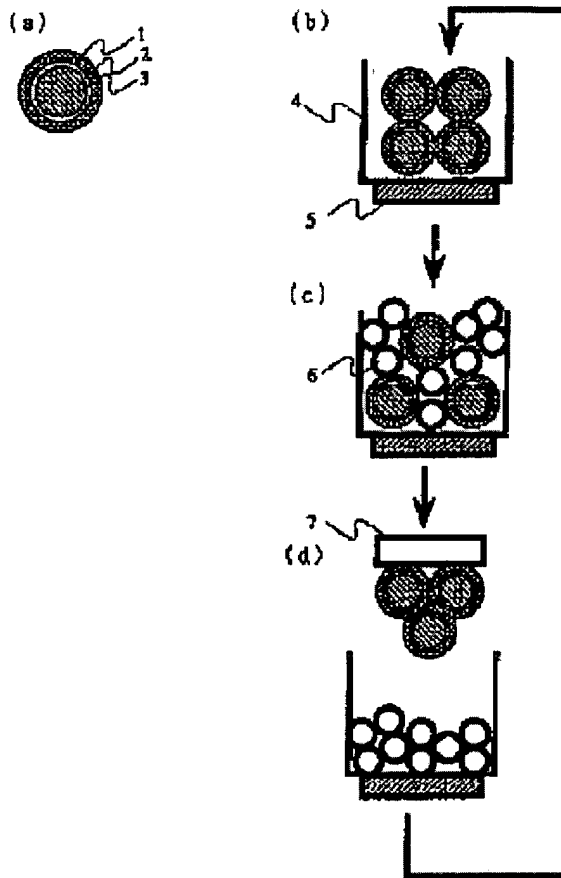
**MAGNETIC PARTICLE**

**Patent number:** JP7235407  
**Publication date:** 1995-09-05  
**Inventor:** YASUDA KENJI; others: 01  
**Applicant:** HITACHI LTD  
**Classification:**  
- **international:** H01F1/00; B03C1/00; C12N11/14  
- **european:**  
**Application number:** JP19940023910 19940222  
**Priority number(s):**

**Abstract of JP7235407**

**PURPOSE:** To provide particles which can be efficiently and selectively separated from a sample after it is mixed or reacted with the sample.

**CONSTITUTION:** The magnetic particle comprises a ferromagnetic material 3 having silica gel 1 on a surface and covered in a center with an anticorrosion coating 2. Sol is formed by ice-cooling 3N aqueous solution of alkaline sodium silicate (water glass), adding ice-cooled 3N hydrochloric acid thereto while agitating it to prepare its pH to about 1. After it is left to stand for one night, its filtrate is heated to 60 deg.C, thereby gelatinizing it. In this case, ferromagnetic particles covered with anticorrosion coating such as gold-plating, etc., are mixed, cut to a suitable size in a shape containing the ferromagnetic particles, washed, slightly dried, further washed with flowing water when it becomes elastic gel to remove soluble salt, and then dried at 110 deg.C to obtain glassy gel.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-235407

(43)公開日 平成7年(1995)9月5日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

H 0 1 F 1/00

B 0 3 C 1/00

C 1 2 N 11/14

Z

H 0 1 F 1/ 00

Z

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 5 頁)

(21)出願番号

特願平6-23910

(22)出願日

平成6年(1994)2月22日

(71)出願人 000005108

株式会社日立製作所

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

(72)発明者 安田 賢二

埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地 株式会

社日立製作所基礎研究所内

(72)発明者 梅村 晋一郎

埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地 株式会

社日立製作所基礎研究所内

(74)代理人 弁理士 小川 勝男

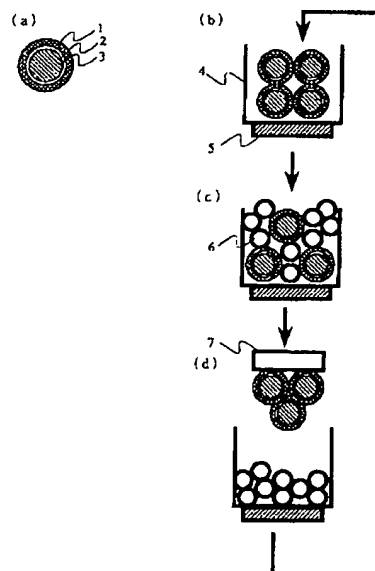
(54)【発明の名称】 磁気粒子

(57)【要約】

【目的】 試料と混台あるいは反応させた後に、効率的にかつ選択的に試料と分離することができる粒子を提供すること。

【構成】 表面にシリカゲル1を持ち、中心部に耐食コート2を施した強磁性体3を含む。アルカリ性のケイ酸ナトリウム（水ガラス）の3N水溶液を氷冷しておき、これに氷冷した3N塩酸をかき混ぜながら加え、pHを約1にしてゾルを作る。一夜放置した後、ろ過した液を60℃に加熱してゲル化させる。このとき、金メッキ等の耐食コートをした強磁性体粒子を混在させておき、強磁性体を含む形で適當の大きさに切って水洗し、少し乾燥して弾性ゲルとなったとき更に流水でよく洗って可溶性塩を除いた後、110℃で乾燥してガラス状のゲルを得る。

図1



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】強磁性体を含む粒子において、その粒子の融点より低い温度にキュリー点温度をもつ強磁性体を含むことを特徴とする粒子。

【請求項2】強磁性体が超常磁性構造を持つことを特徴とした請求項1記載の微粒子。

【請求項3】吸湿性の素材を有することを特徴とする請求項1あるいは2のいずれかに記載の微粒子。

【請求項4】吸湿性の素材としてシリカゲルを用いたことを特徴とする請求項3記載の微粒子。

【請求項5】磁性体あるいは超常磁性体表面に耐蝕処理を施したことを特徴とする請求項1あるいは2記載の微粒子。

【請求項6】微粒子において固定化酵素を有することを特徴とする請求項1あるいは2記載の微粒子。

【請求項7】微粒子において触媒を有することを特徴とする請求項1あるいは2記載の微粒子。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、強磁性体を含む吸湿性粒子、あるいは固定化酵素粒子に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来の吸湿性の素材としては、生石灰やシリカゲル等が良く知られているが、これらを用いて目的とする試料の水分をとる場合、回収のためを考えて、一般にこれら吸湿剤をろ紙、セロハン等の通気性の良い袋に隔離して利用していた。

【0003】固定化酵素等を作るために粒子に酵素を吸着、イオン結合あるいは共有結合させたり、酵素を高分子ゲルの網目構造中に閉じ込めることは、水溶性の酵素の回収、再利用のために従来より行われており、微粒子と検体の結合手段についても数多くの手法が発明されている。例えば特表平3-504276、ペイヤー イェー アンド ウィルチェック エム：メソッド イン バイオケミストリーアナリシス、26、pp. 1~45 (1980) (Bayer, F. A. & Wilcheck, M. : Meth. in Biochem. Anal., 26, pp. 1~45 (1980))、米国特許第4654267号参照。

【0004】特定の検体を定量、分析、分画するためには何かしらの手法を用いて目的とする検体とその他の物質とを分離する必要があるが、従来の遠心法、カラム分離法、電気泳動法等の手法では分離のみで長時間を要し、さらに環境条件を極端に変化させるために変性等の可能性もあった。このため、特定の微粒子を分離するために、その微粒子に強磁性体を付加するというアイデアは従来よりあったが(例えば、特開昭60-32955「イオン交換樹脂床」、特開昭60-244251「磁気反応性粒子およびその製造方法」)、これらの技法では、強磁性体自身が自己会合してしまい、反応させる時

など分散させたままで存在させていた時に分散させる手法がなかった。

【0005】近年、この短所を克服する手法として超常磁性磁気ビーズを用いる手法が開発され、検体を固定する固相として磁気ビーズを用い、蛋白質、細胞、DNAの分離、分析等に利用されている(例えば、特表平4-501956、特表平4-501957、特表平4-501958、特表平4-501959)。

【0006】この超常磁性磁気ビーズは、酸化鉄等の磁性体を永久磁性を維持するのに必要な磁区の大きさより小さい強磁性体の微粒子にしてビーズ中に分散して含ませたもので、外磁場がかかった時のみ強磁性を示す性質を持っている。超常磁性磁気ビーズの利用法は、この超常磁性の性質を利用して、磁性体を含むにもかかわらず反応中の溶液でのビーズの凝集を防ぎ、凝集させるときには外磁場をかけて溶液中の磁気ビーズのみ全てを特異的に凝集させるものである。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】従来の吸湿剤、固定化酵素、触媒は、試料中に混合させた場合、選択的に取り除くことはできなかった。また、強磁性体を含んだ従来の粒子の場合、反応等を効果的に行わせるには分散している必要があるが、強磁性体の性質上、粒子自身が磁場によって自己集合してしまい分散させておくことができないという致命的な欠点があった。

【0008】この欠点を補うため、強磁性体の代わりに超常磁性体を用いた粒子が開発されたが、超常磁性体はその性質を得るために磁区構造より小さな分散粒子でなくてはならないため、外磁場によって粒子に与えられる外力は強磁性体よりけた違いに小さく、自重を支えるためには、十分大きな外磁場を与えなければならなかった。また、超常磁性の性質のみを用いて微粒子の凝集を行わせる場合、外磁場に対して、選択的に応答させることはできず、外磁場に対して全ての超常磁性粒子が集合してしまうという問題があった。

【0009】さらに、超常磁性粒子の性質から粒子の粒径を十分小さくしてしまうと、磁場による力が弱まり粒子を集めることができなくなってしまうという問題があった。また、超常磁性粒子は、外磁場があってはじめて自己会合する性質を持つため、会合させたまま容器間を移動させるには、常に外磁場を作用させる必要があった。

【0010】また、粒子中に強磁性体あるいは超常磁性体が含まれることから、これらが反応溶液やその他微粒子の含んでいる水分と反応し腐食してしまう問題があった。

【0011】本発明の目的は、試料と混合あるいは反応させた後に、効率的にかつ選択的に試料と分離することができる粒子を提供することにある。

## 【0012】

【課題を解決するための手段】従来の強磁性体を含む粒子を選択的に集合させたり、従来の超常磁性体より磁力の強い選択的自己集合能力を持った粒子を得るには、粒子中に含まれる磁性体に、粒子の融点、あるいは粒子の持つ機能を破壊しない温度にキューリー点温度がある強磁性体を用いればよい。また、複数の異なる種類の粒子を選択的に種類つつ自己集合させるためには、それぞれ異なるキューリー点温度を持つ複数の磁性体粒子を組み合わせ、温度の変化と磁場を組み合わせることによって選択的に磁気ビーズを集合させたり、拡散させたりすればよい。また、この磁性体粒子について、自己会合させたい磁気粒子では、上記磁気粒子で永久磁性を維持するのに必要な磁区よりも大きな強磁性体を粒子に含ませれば良いし、外磁場が働いたとき以外は自己会合させたくない磁気粒子では、永久磁性を維持するのに必要な磁区よりも小さな強磁性体を粒子に含ませれば良い。粒子中に含まれる強磁性体あるいは超常磁性体を腐食から防ぐには、これら強磁性体あるいは超常磁性体表面に金メッキ等の表面耐食処理を施せばよい。

【0013】

【作用】強磁性体は、キューリー点温度 $T_c$ を境に、 $T_c$ より低い温度では強磁性体となり自発磁化を持ち、 $T_c$ より高い温度では自発磁化を持たない常磁性体となる。従って、粒子の機能を損なわない程度の低い温度に $T_c$ をもつ強磁性体を含む粒子については、最初に粒子を $T_c$ より高い温度にして磁区構造を壊し、消磁する。消磁された粒子は、溶液温度 $T_c$ より低い温度でも外磁場を加えるまでは自発磁化をもたず、分散したままである。磁区内の磁場の向きをそろえて会合させ始めるときに、粒子に外磁場を一時的にかけると、粒子は自発磁化を持つようになり自己会合する。その後、磁場の有無に関係なく粒子は集合体のままで安定である。

【0014】超常磁性体を含む粒子は、永久磁性を維持するのに必要な磁区よりも小さな強磁性体粒子が分散し

て粒子中に配置されていることから、外磁場が働いている時にのみ粒子は会合する。このため、従来の手法と同様にすればよい。このようにすれば、磁気粒子はそのキューリー点温度が溶液等の環境温度よりも高く、かつ外磁場が加えられた時にのみ凝集する。

【0015】それぞれ異なったキューリー点温度 $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、…( $T_1 > T_2 > T_3 > \dots$ )を持つ強磁性体あるいは超強磁性体を含む異なった種類の粒子は、環境温度が $T_1$ より高いときには、すべての種類の粒子は自発磁化を持たず反応溶液中で拡散している。次に、環境温度を $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ …と順次下げてゆき、その都度外磁場を加えることにより、その環境温度より高いキューリー点温度をもつ磁気粒子を一種類つつ捕獲分離してゆくことができる。

【0016】

【実施例】図1(a)に、強磁性体を含む粒子の構造を表わした断面図を示す。この粒子は、表面にシリカゲル1を持ち、中心部に耐食コート2を施した強磁性体3を含んでいる。製法は、アルカリ性のケイ酸ナトリウム（水ガラス）の3N水溶液を氷冷しておき、これに氷冷した3N塩酸をかき混ぜながら加え、pHを約1にしてゾルを作る。一夜放置した後、ろ過した液を60℃に加熱してゲル化させる。このとき、金メッキ等の耐食コートをした強磁性体粒子を混在させておき、強磁性体を含む形で適當の大きさに切って水洗し、少し乾燥して弾性ゲルとなったとき更に流水でよく洗って可溶性塩を除いた後、110℃で乾燥すればガラス状のゲルとして得られる。

【0017】ここで、本発明を実施するための強磁性体材料としては、たとえば、下記の表1の材料が使用できる。

【0018】

【表1】

表1

材料	キュリー点温度 (°C)
Au4V	-214
CdCr <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	-188.5
CoS <sub>2</sub>	-149
AgF <sub>2</sub>	-110
FeCr <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	-78
GaMn <sub>3</sub> C	-27
MnO <sub>0.99</sub> ZnO <sub>0.01</sub> Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sub>0.99</sub>	0.006
MnO <sub>0.99</sub> ZnO <sub>0.01</sub> Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sub>0.99</sub>	0.05
NiO <sub>0.99</sub> ZnO <sub>0.01</sub> Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sub>0.99</sub>	1.0
MnP	18.5
MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	27
Cr <sub>6</sub> S <sub>6</sub>	32
ThCo <sub>5</sub>	117
CrO <sub>2</sub>	127

【0019】図1(b)から(d)に、上記のような手順で作った磁気粒子を用いた実施例の流れ図を示す。

【0020】(b)において、熱源5が接触している容器4中に上記(a)で示した磁気粒子を入れ、熱源5から与えられた熱によって磁気粒子をその中の強磁性体のキュリー点温度 $T_c$ 以上まで加熱し磁気粒子を消磁する。次に、(c)において、消磁された磁気粒子と試料を混合する。さらに、(d)において、試料中から磁気粒子を選択的に取り除く。このとき、磁気粒子の温度は $T_c$ より低くしておき、電磁石7をオンにして、磁気粒子を電磁石に引き付ける。取り出された磁気粒子は、再び過程(b)に戻して、吸湿した磁気粒子を加熱し、粒子の乾燥および消磁を同時に行い、磁気粒子を再利用することができる。

【0021】この磁気粒子について、本実施例ではシリカゲルを用いたが、強磁性体をポリスチレン等のポリマーで包み、その表面を米国特許第4654267号で示されたような手法で修飾し、酵素等を固定することもできし、白金で強磁性体表面をコートし触媒として用いたり、強磁性体の表面にイオン交換樹脂をコートしたりしてもよい。

【0022】さらに、本実施例では、機能を持った粒子の内部に強磁性体を含ませたが、機能を持った粒子表面に強磁性体を接着してもよい。また、複数の種類の微粒

子を選択的に捕獲したい場合は、異なるキュリー点温度( $T_1$ 、( $>$ ) $T_2$ 、 $T_3$ 、…)を持つ強磁性体を用いて、温度を $T > T_1$ から、順次 $T_1 > T > T_2$ に下ろしたとき、キュリー点温度 $T_1$ の粒子が強磁性体となり外磁場によって選択的に捕獲され、次に、 $T_2 > T > T_3$ となったとき、キュリー点温度 $T_2$ の粒子が強磁性体となり外磁場によって選択的に捕獲され、同様にキュリー点温度 $T_3$ 以下の温度の粒子を捕獲することができる。

【0023】以上の例においては、強磁性体粒子を用いたが、すべてを超常磁性体粒子に置き換えて同様に利用することもできる。

【0024】

【発明の効果】本発明は、以上説明したように構成されているので、効率的にかつ選択的に機能を持った粒子を試料と混合あるいは反応させた後に分離することができるという効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【図1】(a)は強磁性体を含む粒子の断面を示した模式図。(b)～(d)は本発明の実施例の手順を示す流れ図。

【符号の説明】

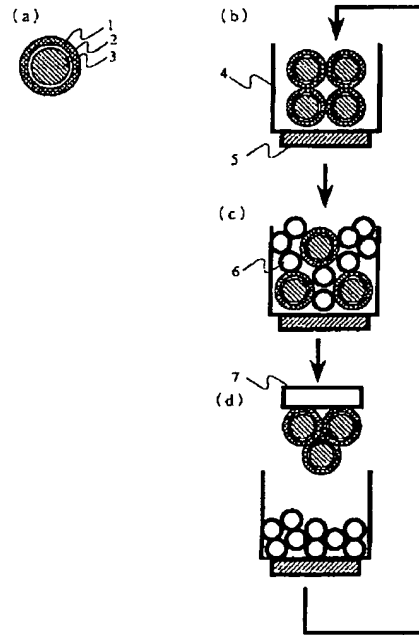
1…シリカゲル、2…耐食コート、3…強磁性体、4…容器、5…熱源、6…試料、7…電磁石。

(5)

特開平7-235407

【図1】

図1



BEST AVAILABLE COPY